

795
A93
**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. April 2004 (08.04.2004)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/029123 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C08G 18/10, 18/75, A61L 27/18, 31/06, 29/06, 33/06

(74) Anwalt: VOMBERG, Friedhelm; Schulstrasse 8, 42653 Solingen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/003081

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 17. September 2003 (17.09.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zwei-Buchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:
102 43 965.6 20. September 2002 (20.09.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ADIAM LIFE SCIENCE AG [DE/DE]; Bernhard-Hahn-Strasse 12, 41812 Erkelenz (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JANSEN, Josef [DE/DE]; Zülpicher Strasse 353, 50937 Köln (DE). LORENZ, Günter [DE/DE]; Marienburger Strasse 8, 72072 Tübingen (DE). KOCAMAN, Engin [DE/DE]; Auguste-Renoir-Strasse 5, 52499 Baesweiler (DE). KRAUTSCHICK, Mario [DE/DE]; Am Taukamp 19a, 52525 Heinsberg-Porselen (DE).

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF BIOPOLYMERIC POLYURETHANES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON BIOKOMPATIBLEN POLYURETHANEN

(57) Abstract: The invention relates to biocompatible polyurethanes and production thereof by reaction of an aliphatic and/or cycloaliphatic diisocyanate with a polyester, polyether, polysiloxane, or polysulphone with an average molecular weight of 500 to 6000. The prepolymer thus obtained is subsequently reacted with a chain extending agent, which is a low molecular weight diol or a mixture of the low molecular weight diol with a macrodiacid of the polyester, polyether, polysiloxane or polysulphone type. According to the invention, the ratio of the NCO terminal groups of the prepolymer to the OH groups of the chain extending agent is 1.01: 1 to 1.05: 1. The subsequent molecular weight fractionation of the polymer obtained, for removal of the low molecular weight polyurethane fraction is achieved with a mass proportion of 10 to 55 wt. %. The invention further relates to the use of said polyurethane for the production of objects for medical use.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft biokompatible Polyurethane und deren Herstellung durch Umsetzung von einem aliphatischen und/oder cycloaliphatischen Diisocyanat mit einem Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000. Das derart gewonnene Prepolymer wird anschließend mit einem Kettenverlängerungsmittel umgesetzt, das ein niedermolekulares Diol oder ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen oder eine Mischung aus dem niedermolekularen Diol mit einem Makrodiacid des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon darstellt. Erfindungsgemäß soll das Verhältnis der NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,01 : 1 bis 1,05 : 1 betragen, wobei die anschließende Molekulargewichtsfractionierung des erhaltenen Polymers zur Entfernung des niedermolekularen Polyurethananteils mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gewichts% erfolgt. Ferner betrifft die Erfindung der vorgenannten Polyurethane zur Herstellung von Erzeugnissen für medizinische Zwecke.

WO 2004/029123 A1

10/529816
JC17 Rec'd PCT/PTO 21 MAR 2005

Verfahren zur Herstellung von biokompatiblen Polyurethanen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von biokompatiblen Polyurethanen, die so hergestellten Polyurethane sowie Erzeugnisse für medizinische Zwecke, die aus diesen Polyurethanen gefertigt werden.

Biokompatible Polyurethane werden seit langem in der Medizin eingesetzt, insbesondere bei Anwendungen, die mit Blut in Kontakt stehen. Der Grund hierin liegt in den sehr guten mechanischen Eigenschaften, der a priori bestehenden guten Blutverträglichkeit sowie der guten Verarbeitbarkeit der Polyurethane. Die meisten bekanntgewordenen Polyurethane weisen jedoch eine Reihe von Nachteilen auf. So werden durch hydrolytische Einflüsse innerhalb mehr oder weniger kurzer Zeiträume die mechanischen Eigenschaften, wie Festigkeit, Dehnung und Elastizität, nachteilig beeinflusst. Viele Polyurethane werden im Laufe der Zeit sogar völlig abgebaut. In der DE 33 18 730 werden Polyurethane beschrieben, die im allgemeinen als biokompatibel und biostabil bezeichnet werden. Diese biokompatiblen und biostabilen Polyurethane weisen jedoch weitere Nachteile auf: Niedermolekulare Bestandteile können ausgewaschen werden oder an die Oberfläche diffundieren und dadurch die Biokompatibilität negativ beeinflussen. Zudem gibt es beispielsweise keine Polyurethane mit einem E-Modul $< 15 \text{ N/mm}^2$ (bestimmt aus der Beziehung $\sigma = E \cdot \epsilon$, σ ist die Zugspannung und ϵ die Dehnung), sogenannte weiche Polyurethane, die ein hohes lineares elastisches Verhalten, eine hohe Reiß- und Weiterreißfestigkeit bei gleichzeitig hoher Langzeitstabilität in vivo aufweisen. Diese Eigenschaften sind besonders wichtig für Materialien, die für Langzeitimplantate eingesetzt werden, die einer zyklischen Belastung, z.B. als Segel von Herzklappen, unterliegen.

Es ist Aufgabe der Erfindung, Polyurethane mit gegenüber den bisher bekannten Polyurethanen verbesserten Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die insbesondere bei geringerem E-Modul ein hohes linear elastisches Verhalten, eine hohe Reiß- und Weiterreißfestigkeit sowie eine hohe Langzeitstabilität in vivo zeigen.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gelöst, bei dem man mindestens ein aliphatisches und/oder mindestens ein cycloaliphatisches Diisocyanat mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 umsetzt und das so gewonnene Prepolymer weiter umsetzt mit einem Kettenverlängerungsmittel, das ein niedermolekulares Diol oder ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen oder eine Mischung aus dem niedermolekularen Diol mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 darstellt, dadurch gekennzeichnet dass das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,01 : 1 bis 1,05 : 1 beträgt und dass man das erhaltene Polymer, gegebenenfalls nach Behandlung mit einem Reagenz zur Deaktivierung der noch vorhandenen NCO-Gruppen, einer Molekulargewichtsfaktionierung unterwirft, bei der der niedermolekulare Polyurethananteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% also nicht verwendbarer Anteil abgetrennt und gegebenenfalls verworfen wird und der zurückbleibende hochmolekulare Anteil als biokompatibles Polyurethan mit verbesserten Eigenschaften gewonnen wird.

Als aliphatische Diisocyanate sind geeignet geradkettige oder verzweigte C₂- bis C₁₀-Alkyldiisocyanate, die durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder Butyl substituiert sein können. Bevorzugt seien C₄- bis C₈-Alkylisocyanate, besonders bevorzugt C₅- und C₆-Alkylisocyanate genannt, die jeweils durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder Butyl substituiert sein können. Ganz besonders bevorzugt sind Hexandiisocyanate, die mit Methylresten substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt 1,6-Diisocyanato-2,2,4,4-tetramethylhexan, 1,6-Diisocyanato-2,4,4-trimethylhexan und 1,6-Diisocyanato-2,2,4-trimethyl-hexan.

Als cycloaliphatische Diisocyanate sind solche mit Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppen geeignet, wobei die cycloaliphatischen Reste über einen oder mehrere Methylenreste verknüpft sein können. Bevorzugt sind Cyclopentyl-, Cyclohexyl- sowie Dicyclohexylmethan-

diisocyanate, besonders bevorzugt sind Cyclohexyl- und Dicyclohexylmethandiisocyanate. Im einzelnen seien genannt 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat, 1,4-Cyclohexyldiisocyanat, 1,3-Bis-(isocyanatomethyl)-cyclohexan, 1,4-Bis-(isocyanatomethyl)-cyclohexan und Isophorondiisocyanat. Ganz besonders bevorzugt werden in das erfindungsgemäße Verfahren 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat und 1,4-Cyclohexyldiisocyanat eingesetzt. Selbstverständlich sind auch Isomerengemische der genannten Diisocyanate geeignet.

Als Makrodiole sind geeignet Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone, die zwei OH-Endgruppen aufweisen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 6000 (M_w = Gewichtsmittel), bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 4000 (M_w = Gewichtsmittel), besonders bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 3000 (M_w = Gewichtsmittel), ganz besonders bevorzugt Polyester, Polyether, Polysiloxane oder Polysulfone mit zwei OH-Endgruppen mit einem mittleren Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2400 (M_w = Gewichtsmittel).

Als Polyester seien genannt solche mit C_1 - bis C_{10} -Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C_2 - bis C_6 -Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C_2 - bis C_4 -Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polyether seien genannt solche mit C_1 - bis C_{10} -Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C_2 - bis C_6 -Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C_2 - bis C_4 -Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polysiloxane seien genannt solche mit C_1 - bis C_{10} -Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C_2 - bis C_6 -Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C_2 - bis C_4 -Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als Polysulfone seien genannt solche mit C₁- bis C₁₀-Alkylenbausteinen, bevorzugt solche mit C₂- bis C₆-Alkylenbausteinen, besonders bevorzugt C₂- bis C₄- Alkylenbausteinen, wobei diese jeweils durch Methylgruppen substituiert sein können.

Als niedermolekulare Diole sind geeignet C₂- bis C₁₀-Alkyldiole, die gegebenenfalls durch niedere Alkylreste wie C₁- bis C₃-Reste substituiert sein können. Im einzelnen seien genannt Ethylenglykol, 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol, 1,4-Bis-(hydroxymethyl)-cyclohexan, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, bevorzugt 1,4-Butandiol, 1,6-Hexandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und 2,4,4-Trimethyl-1,6-hexandiol, besonders bevorzugt 1,4-Butandiol und 2,2,4-Tri-methyl-1,6-hexandiol. Selbstverständlich kann auch ein Gemisch aus niedermoleku-laren Diolen eingesetzt werden. Im allgemeinen wird ein Gemisch aus zwei Diolen verwendet. Das Diol kann auch im Gemisch mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon wie im einzelnen oben benannt verwendet werden, wobei das Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem mitt-leren Molekulargewicht wie oben genannt eingesetzt wird.

Bei der Umsetzung des Prepolymers mit dem Kettenverlängerer kann in an sich bekannter Weise ein Katalysator verwendet werden. Als Katalysatoren können bei-spielsweise Dibutylzinnndilaurat, Zinnoctoat oder Diazabicyclooctan eingesetzt wer-den.

Das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Ketten-verlängerers beträgt im allgemeinen 1,01 : 1 bis 1,05 : 1, bevorzugt 1,02 : 1 bis 1,04 : 1, besonders bevorzugt 1,025 : 1 bis 1,035 : 1.

Die Molekulargewichtsfaktionierung des erfindungsgemäßigen Verfahrens wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Geeignete Verfahren sind Fällungsreaktionen, Festphasenextraktion, Flüssigphasenextraktion, Adsorptionschromatographie, Fällungschromatographie nach Baker-Williams, Verteilungsfaktionierung, Gelper-meationschromatographie (GPC) und Kontinuierliche Polymerfaktionierung (CPF).

Besonders geeignet für die Molekulargewichtsfaktionierung sind Fällungsreaktionen, Gelpermeationschromatographie und Kontinuierliche Polymerfaktionierung. Bei der Molekulargewichtsfaktionierung wird im allgemeinen ein niedermolekularer Anteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% abgetrennt, bevorzugt wird ein niedermolekularer Anteil mit einem Massenanteil von 20 bis 50 Gew.%, besonders bevorzugt einer mit einem Massenanteil von 30 bis 45 Gew.% abgetrennt und verworfen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen wie folgt durchgeführt. In einer geeigneten Apparatur, z.B. in einem mit Rührer, Stickstoffzuführung und Kühler mit Ableitungsrohr ausgerüsteten Dreihalskolben, wird zur Bildung des Prepolymers das Diisocyanat mit dem Makrodiol vermischt und unter ständigem Rühren erhitzt. Die Temperatur beträgt im allgemeinen 50 bis 120°C, bevorzugt 60 bis 100°C besonders bevorzugt 70 bis 90°C. Die Reaktionszeit für die Prepolymerbildung beträgt mindestens 5 h, bevorzugt ist eine Reaktionszeit für die Prepolymerbildung von 10 bis 20 h, besonders bevorzugt 14 bis 19h.

Währenddessen wird in einem weiteren Gefäß das Kettenverlängerungsmittel, gegebenenfalls nach Zugabe eines Katalysators, z.B. Dibutylzinnndilaurat, Zinnoctoat oder Diazabicyclooctan, gemischt und sodann zum Prepolymer zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei einer Temperatur von 50 bis 120°C, bevorzugt 60 bis 100°C, besonders bevorzugt 70 bis 90°C, unter ständigem Rühren für mindestens 48h erhitzt. Das resultierende Polymer wird nach eventueller Deaktivierung der überschüssigen NCO-Gruppen mit einem geeigneten Deaktivierungsreagenz, z.B. sekundären Aminen, bevorzugt Dibutylamin, gereinigt und getrocknet. Es ist auch möglich die oben beschriebene Reaktion in Anwesenheit von einem oder mehreren Lösungsmitteln durchzuführen. Geeignet sind die Lösungsmittel Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Chloroform, Methylenchlorid, Trichlorethylen, Tetrahydrofuran und Dioxan, bevorzugt sind Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Chloroform, besonders bevorzugt sind Dimethylacetamid und Chloroform. Ganz besonders bevorzugt wird Dimethylacetamid als Lösungsmittel eingesetzt. Wird die Umsetzung

in Lösung durchgeführt, kann das entstandene Polymer durch Ausfällen in einem geeigneten Fällungsmittel, z.B. i-Propanol oder Wasser, abgetrennt und getrocknet werden.

Das erhaltene Polymer wird im Anschluss einer Molekulargewichtsfaktionierung unterworfen. Die Molekulargewichtsfaktionierung sei anhand von Fällungsreaktionen erläutert. Dazu wird das Polymer zunächst in Lösung gebracht. Als Lösungsmittel für das Polymer sind geeignet Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Chloroform, Methylenchlorid, Trichlorethylen, Tetrahydrofuran und Dioxan, bevorzugt sind Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Chloroform, besonders bevorzugt ist Dimethylacetamid. Zu einer solchen Polymerlösung wird in an sich bekannter Weise langsam ein Nichtlösungsmittel, wie i-Propanol und/oder Wasser, bevorzugt i-Propanol, zugegeben. Dadurch wird die Löslichkeit des Polymers langsam geringer. Dies führt dazu, dass Moleküle mit dem höchsten Polymerisationsgrad zuerst ausfallen und kürzere Ketten in Lösung verbleiben. Die Polymerlösung wird bei konstanter Temperatur, z.B. Raumtemperatur, gehalten und das Fällungsmittel unter Rühren zugesetzt. Sobald die Lösung trübe wird, erhöht man die Temperatur, bis sich das ausfallende Polymer löst. Anschließend wird die Lösung auf die ursprüngliche Temperatur abgekühlt, das so ausgefällte Polymer wird abgetrennt und getrocknet. Geeignete Kombinationen aus Lösungs- und Fällungsmittel können neben weiteren dem Fachmann bekannten Verfahren durch Trübungstitrationen bestimmt werden.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin biokompatible Polyurethane, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Erzeugnissen für medizinische Zwecke.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die bei der Molekulargewichtsfaktionierung, unabhängig von dem zur Molekulargewichtsfaktionierung angewendeten Verfahren, gewonnene hochmolekulare Fraktion ein um 10 bis 50%, z.B. 20 bis 40%, geringeren E-Modul als das Ausgangsmaterial aufweist, wobei unter E-Modul der Sekantenmodul zu verstehen ist, der sich im Spannungs-Dehnungs-Diagramm aus

der Steigung der Geraden durch den Ursprung und den Endpunkt des quasilinearen Bereiches bestimmen lässt. Außerdem wurde beobachtet, dass sich im Spannungs-Dehnungs-Diagramm der quasilineare Bereich der hochmolekularen Fraktion gemäß des Zusammenhangs $\sigma = E \cdot \epsilon$ um ca. 15 bis 45%, z.B. 20 bis 40%, gegenüber dem Ausgangsmaterial vergrößert. Zudem verbessert sich die Reißfestigkeit sowie die Weiterreißfestigkeit um etwa 10 bis 20% [zu Begrifflichkeiten vgl. DIN 53455, ISO 527.2-1985].

Beispiel 1

In einem Dreihalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Stickstoffzuführung und Kühler mit Ableitungsrohr, werden 0,54val 1,4-Cyclohexyldiisocyanat, 0,54val 4,4'-Dicyclohexylmethan-diisocyanat und 0,08val wasserfreies Polyetherdiol $M_w \sim 2000$ eingefüllt und mind. 10h bei 85°C unter ständigem Rühren erhitzt. Die Additionsreaktion zur Herstellung des Voraddukts wird solange fortgesetzt, bis der theoretisch errechnete Isocyanatgehalt von 21,7 Gew.-% erreicht wird. Währenddessen werden zur Herstellung des Kettenverlängerers 0,42val wasserfreies Polyetherdiol und 0,55val wasserfreies 1,4-Butandiol in einem anderen verschlossenen Gefäß mit dem Zinnkatalysator (0,12val Dibutylzinndilaurat) vermischt. Diese Vermischung findet ebenfalls bei ca. 80°C statt. Für die Herstellung des Polyurethans werden die beiden Mischungen bei einer Temperatur von 85°C verrührt, entgast und in eine Aushärteform gegossen. Die Aushärtung erfolgt bei 80°C und dauert ca. 3 Tage. Das so erhaltene Polymer wird durch folgende Kennwerte beschrieben: Molekulargewicht $M_w = 82400$, Polymolekularitätsindex 1,71, E-Modul 21,0 N/mm², Linearität 3,5 %, Weiterreißwiderstand 28 N/mm.

Nach beendeter Umsetzung wird das Polymer einer Molekulargewichtsfraktionierung mittels Fällungsreaktion unterworfen. Dazu wird eine Lösung von 6,8 g Polymer in 70 g Dimethyl-acetamid mit 100 g i-Propanol vermischt und auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Polymer aus der unteren Gelpause isoliert und getrocknet. Die

analytischen Kennwerte des fraktionierten Polymers haben sich wie folgt geändert:
 Molekulargewicht $M_w = 101700$, Polymolekularitätsindex 1,38, E-Modul 13,2 N/mm²,
 Linearität 4,8 %, Weiterreißwiderstand 36 N/mm.

Beispiel 2

Die Herstellung des Polymers wird in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführt. Zur Molekulargewichtsfractionierung wird die préparative Gelpermeationschromatographie angewendet. Dazu wird eine verdünnte Polymerlösung hergestellt. Die Konzentration der Lösung beträgt maximal 8 g/L. Als Lösungsmittel wird Chloroform verwendet. Die Polymerlösung wird in Teilen in das GPC-Trennsystem injiziert. Die Konzentration der aus den Trennsäulen nach Molekulargewicht aufgetrennten Moleküle wird mit einem konzentrationsempfindlichen Detektor gemessen und in zwei Fraktionen aufgeteilt, die getrennt voneinander aufgefangen werden. Die Polymeranteile in den drei Fraktionen werden isoliert und getrocknet. Es ergeben sich Polymere mit folgenden Kennwerten:

GPC-Fraktion	M_w ¹⁾	PMI ²⁾	E-Modul in N/mm ²	Linearität in %	Weiterreißwiderstand in N/mm
1	108100	1,36	13,7	5,5	39
2	71900	1,46	19,5	3,80	19

¹⁾ M_w = Gewichtsmittel des Molekulargewichts

²⁾ PMI = Polymolekularitätsindex

Fraktion 1 wird als nach dem erfindungsgemäßen Verfahren gewonnene Fraktion ihrer weiteren Bestimmung zugeführt.

Beispiele 3 bis 10

In zu Beispiel 1 analoger Arbeitsweise wurden Polyurethane aus den in folgender Tabelle aufgeführten Ausgangsstoffen hergestellt und anschließend einer Molekulargewichtsfraktionierung durch Fällungsreaktionen unterworfen:

Bsp.	Prepolymer	Kettenverlängerer						
		Nr.	Diisocyanat 1	Diisocyanat 2	Makrodiol	Makrodiol	Diol 1	Diol 2
3	2,1val CHDI ¹⁾	-			0,21val PED ³⁾ 1000	-	-	1,8val TMHD ⁵⁾
4	2,6val CHDI ¹⁾				0,3val PED ³⁾ 600	2,0val PED ³⁾ 600	0,13val BD ⁴⁾	-
5	1,0val CHDI ¹⁾	1,1val DCHMDI ²⁾			0,18val PED ³⁾ 2000	0,5val PED ³⁾ 2000	0,7val BD ⁴⁾	0,7val TMHD ⁵⁾
6	-	1,6val DCHMDI ²⁾			0,12val PESD ⁶⁾ 2000	0,64val PESD ⁶⁾ 2000	0,82val BD ⁴⁾	
7	1,4val CHDI ¹⁾	0,15val CHMDI ²⁾			0,17val PSID ⁷⁾ 2000	0,1val PSID ⁷⁾ 2000	-	1,24val TMHD ⁵⁾
8	0,38val CHDI ¹⁾	-			0,19val PESD ⁶⁾ 600	0,16val PESD ⁶⁾ 600	0,02val BD ⁴⁾	-
9	-	5,4val DCHMDI ²⁾			0,4val PSD ⁸⁾ 2000	0,5val PSD ⁸⁾ 2000	-	4,5val TMHD ⁵⁾
10	1,20val CHDI ¹⁾	-			0,22va PSD ⁸⁾ 2000	-	-	0,96val TMHD ⁵⁾

¹⁾ CHDI = Cyclohexandiisocyanat-(1,4)

²⁾ DCHMDI = 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat

³⁾ PED = Polyetherdiol

⁴⁾ BD = 1,4-Butandiol

⁵⁾ TMHD = 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol

⁶⁾ PESD = Polyesterdiol

⁷⁾ PSID = Polysiloxandiol

⁸⁾ PSD = Polysulfondiol

Bevorzugte Verwendungen für die erfindungsgemäßen Polyurethane sind in den

Ansprüchen 12 und 13 aufgeführt. Insbesondere können Polyurethan-Patches bei Hautverbrennungen eingesetzt werden, um kurzfristig eine „zweite Haut“ darzustellen, die den täglichen Verbandwechsel einsparen lässt, weitere Einsatzgebiete sind bei Kindern gegeben, die z.B. jährlich einer Herzoperation unterzogen werden müssen: Hier wird das Patch unter die Haut gelegt, damit der Operateur nur bis zum Patch vordringen muss, das Patch wird entfernt, so dass der Operateur direkt ohne Entfernung des Bindegewebes am Herz operieren kann. Schließlich lassen sich Patches als chirurgische Netze bei Herz-, Bauch- und Brustwanddefekten einsetzen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von biokompatiblen Polyurethanen mit verbesserten Eigenschaften, bei dem man mindestens ein aliphatisches und/oder mindestens ein cycloaliphatisches Diisocyanat mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 umsetzt und das so gewonnene Prepolymer weiter umsetzt mit einem Kettenverlängerungsmittel, das ein niedermolekulares Diol oder ein Gemisch aus niedermolekularen Diolen oder eine Mischung aus dem niedermolekularen Diol mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 500 bis 6000 darstellt,
dadurch gekennzeichnet
dass das Verhältnis von NCO-Endgruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,01 : 1 bis 1,05 : 1 beträgt und dass man das erhaltene Polymer, gegebenenfalls nach Behandlung mit einem Reagenz zur Deaktivierung der noch vorhandenen NCO-Gruppen, einer Molekulargewichtsfaktionierung unterwirft, bei der der niedermolekulare Polyurethananteil mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.% abgetrennt und verworfen wird und der zurückbleibende hochmolekulare Anteil als biokompatibles Polyurethan mit verbesserten Eigenschaften gewonnen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass man 2 bis 10 Mol Diisocyanat pro Mol Makrodiol verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet dass das Verhältnis von NCO-Gruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels 1,02 : 1 bis 1,04 : 1 beträgt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet dass man als Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon eines mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2500 einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass man als Kettenverlängerungsmittel 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol einsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass man als Kettenverlängerungsmittel ein Gemisch aus 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2500 einsetzt.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass man als Kettenverlängerungsmittel ein Gemisch aus 1,4-Butandiol und einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2500 einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass man als Kettenverlängerungsmittel ein Gemisch aus 1,4-Butandiol, 2,2,4-Trimethyl-1,6-hexandiol und einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_w = 1000$ bis 2500 einsetzt.
9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet dass man als Diisocyanat 4,4'-Dicyclohexylmethandiisocyanat oder 1,4-Cyclohexyldiisocyanat oder ein Gemisch aus beiden einsetzt.
10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet dass man zur Molekulargewichtsfaktionierung Fällungsreaktionen oder die Kontinuierliche Polymerfraktionierung einsetzt.
11. Biokompatible Polyurethane, herstellbar durch Umsetzung von einem aliphatischen und/oder cycloaliphatischen Diisocyanat mit einem Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht

von $M_w = 500$ bis 6000 und anschließender Umsetzung des so gewonnenen Prepolymers mit einem niedermolekularen Diol oder einem Gemisch niedermolekularer Diole oder einer Mischung niedermolekularer Diole mit einem Makrodiol des Typs Polyester, Polyether, Polysiloxan oder Polysulfon mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_w = 500$ bis 6000 , wobei das Verhältnis von NCO-Gruppen des Prepolymers zu OH-Gruppen des Kettenverlängerungsmittels $1,01 : 1$ bis $1,05 : 1$ beträgt, und anschließende Molekulargewichtsfaktionierung des erhaltenen Polymers zur Entfernung des niedermolekularen Polyurethananteils mit einem Massenanteil von 10 bis 55 Gew.%.

12. Verwendung der Polyurethane nach Anspruch 11 zur Herstellung von Erzeugnissen für medizinische Zwecke, insbesondere zur Herstellung von Blutpumpen, einschließlich VAD-Systemen (Herzunterstützungssysteme zur ausreichenden Blutversorgung), Annuloplastie-Ringe, Konduit-Klappen, Venen-Klappen, Sehnenfäden, Herzklappen-Ballone, Gefäßprothesen, Stents (Gefäßstützen) einschließlich Vascular-Stents oder Stent Grafts (Gefäß-Prothesen mit zusätzlichem Geflecht), Patches (Gewebeflicken) einschließlich Ductus-Botalli-Verschluss, Netzgewebe für rekonstruktive Maßnahmen einschließlich Geweben für die Rekonstruktion von Blutgefäßen, Testicular-Implantate, Brustimplantate, Miniskus-Ersatz, Urether-Prothesen einschließlich Stents, Vena Cava Filter.
13. Verwendung der Polyurethane nach Anspruch 11 zur Herstellung von Herzklappen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 03/03081

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08G18/10 C08G18/75 A61L27/18 A61L31/06 A61L29/06
A61L33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08G A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 254 662 A (REED ANDREW M ET AL) 19 October 1993 (1993-10-19)	11-13
Y	column 3, line 29 -column 4, line 62 claims 20-25; example I	1-10
X	US 5 109 077 A (WICK GERHARD) 28 April 1992 (1992-04-28)	11-13
Y	column 2, line 27 -column 2, line 63 column 3, line 29 -column 3, line 47 table 1 claims 1,3	1-10
X	EP 0 603 675 A (BAYER AG) 29 June 1994 (1994-06-29)	11-13
Y	page 3, line 22 -page 4, line 4 claims 1,2,4	1-10
	---	-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2004

Date of mailing of the international search report

16/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heidenhain, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/03081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GRASEL T G ET AL: "EXTRACTION OF POLYURETHANE BLOCK COPOLYMERS: EFFECTS ON BULK AND SURFACE PROPERTIES AND BIOCOMPATIBILITY" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 9, no. 5, 1 September 1988 (1988-09-01), pages 383-392, XP000000307 ISSN: 0142-9612 page 384, column 1 -page 384, column 2 page 386, column 1 -page 386, column 2 figures 2,3,5 page 391, column 2</p> <p>—</p>	1-10
A	<p>BERNACCA G M ET AL: "Calcification and fatigue failure in a polyurethane heart valve" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 16, no. 4, 1995, pages 279-285, XP004033051 ISSN: 0142-9612 page 281, column 2 table 2</p> <p>—</p>	11-13
A	<p>US 6 313 254 B1 (MCCARTHY SIMON JOHN ET AL) 6 November 2001 (2001-11-06) column 3, line 48 -column 8, line 6 claim 48</p> <p>—</p>	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/03081

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 5254662	A	19-10-1993	AU	664158 B2		09-11-1995
			AU	8645491 A		30-03-1992
			CA	2091564 A1		13-03-1992
			EP	0548256 A1		30-06-1993
			WO	9204390 A1		19-03-1992
US 5109077	A	28-04-1992	DE	3318730 A1		22-11-1984
			FR	2546170 A1		23-11-1984
			IT	1179375 B		16-09-1987
			JP	1725876 C		19-01-1993
			JP	4010892 B		26-02-1992
			JP	60018515 A		30-01-1985
EP 0603675	A	29-06-1994	DE	4315173 A1		30-06-1994
			CA	2111926 A1		24-06-1994
			DE	59307673 D1		18-12-1997
			DK	603675 T3		27-07-1998
			EP	0603675 A1		29-06-1994
			ES	2108804 T3		01-01-1998
			JP	6228265 A		16-08-1994
			US	5374704 A		20-12-1994
US 6313254	B1	06-11-2001	AU	710248 B2		16-09-1999
			AU	4192497 A		17-04-1998
			WO	9813405 A1		02-04-1998
			BR	9711536 A		18-01-2000
			CA	2267276 A1		02-04-1998
			CN	1299382 A		13-06-2001
			DE	69713614 D1		01-08-2002
			DE	69713614 T2		30-01-2003
			EP	1254916 A2		06-11-2002
			EP	0938512 A1		01-09-1999
			JP	2001500912 T		23-01-2001
			US	2003018156 A1		23-01-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03081

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08G18/10 C08G18/75 A61L27/18 A61L31/06 A61L29/06
A61L33/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzision (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08G A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzision gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 254 662 A (REED ANDREW M ET AL) 19. Oktober 1993 (1993-10-19)	11-13
Y	Spalte 3, Zeile 29 -Spalte 4, Zeile 62 Ansprüche 20-25; Beispiel I	1-10
X	US 5 109 077 A (WICK GERHARD) 28. April 1992 (1992-04-28)	11-13
Y	Spalte 2, Zeile 27 -Spalte 2, Zeile 63 Spalte 3, Zeile 29 -Spalte 3, Zeile 47 Tabelle 1 Ansprüche 1,3	1-10
X	EP 0 603 675 A (BAYER AG) 29. Juni 1994 (1994-06-29)	11-13
Y	Seite 3, Zeile 22 -Seite 4, Zeile 4 Ansprüche 1,2,4	1-10

	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

6. Februar 2004

16/02/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heidenhain, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03081

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	GRASEL T G ET AL: "EXTRACTION OF POLYURETHANE BLOCK COPOLYMERS: EFFECTS ON BULK AND SURFACE PROPERTIES AND BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, Bd. 9, Nr. 5, 1. September 1988 (1988-09-01), Seiten 383-392, XP000000307 ISSN: 0142-9612 Seite 384, Spalte 1 -Seite 384, Spalte 2 Seite 386, Spalte 1 -Seite 386, Spalte 2 Abbildungen 2,3,5 Seite 391, Spalte 2	1-10
A	BERNACCA G M ET AL: "Calcification and fatigue failure in a polyurethane heart valve" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, Bd. 16, Nr. 4, 1995, Seiten 279-285, XP004033051 ISSN: 0142-9612 Seite 281, Spalte 2 Tabelle 2	11-13
A	US 6 313 254 B1 (MCCARTHY SIMON JOHN ET AL) 6. November 2001 (2001-11-06) Spalte 3, Zeile 48 -Spalte 8, Zeile 6 Anspruch 48	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 03/03081

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5254662	A	19-10-1993	AU	664158 B2		09-11-1995
			AU	8645491 A		30-03-1992
			CA	2091564 A1		13-03-1992
			EP	0548256 A1		30-06-1993
			WO	9204390 A1		19-03-1992
US 5109077	A	28-04-1992	DE	3318730 A1		22-11-1984
			FR	2546170 A1		23-11-1984
			IT	1179375 B		16-09-1987
			JP	1725876 C		19-01-1993
			JP	4010892 B		26-02-1992
			JP	60018515 A		30-01-1985
EP 0603675	A	29-06-1994	DE	4315173 A1		30-06-1994
			CA	2111926 A1		24-06-1994
			DE	59307673 D1		18-12-1997
			DK	603675 T3		27-07-1998
			EP	0603675 A1		29-06-1994
			ES	2108804 T3		01-01-1998
			JP	6228265 A		16-08-1994
			US	5374704 A		20-12-1994
US 6313254	B1	06-11-2001	AU	710248 B2		16-09-1999
			AU	4192497 A		17-04-1998
			WO	9813405 A1		02-04-1998
			BR	9711536 A		18-01-2000
			CA	2267276 A1		02-04-1998
			CN	1299382 A		13-06-2001
			DE	69713614 D1		01-08-2002
			DE	69713614 T2		30-01-2003
			EP	1254916 A2		06-11-2002
			EP	0938512 A1		01-09-1999
			JP	2001500912 T		23-01-2001
			US	2003018156 A1		23-01-2003